

А.С. Бовкун

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОЕДИНЕНИЙ С Р-ВИТАМИННОЙ АКТИВНОСТЬЮ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Витебский государственный  
медицинский университет

*В настоящей статье дана общая характеристика соединений с Р-витаминной активностью и их применение в медицине.*

В 1936г. Арментано, Сент-Дьердьи и др. обнаружили, что кожура лимона и венгерского красного перца, богатого аскорбиновой кислотой, излечивает геморрагическую пурпуру у людей, тогда как с помощью чистой аскорбиновой кислоты этот эффект получить не удавалось. В последующие годы капилляроукрепляющая активность обнаружена у большого числа соединений: флавоноидов (кверцетин, рутин, кверцитрин, мирицетин, кемпферол, морин, нарингинин), катехинов, дубильных веществ, антоцианов, в меньшей степени у кумаринов (эскулетин), галловой и др. фенолокислот. Т.о., под витамином Р, в отличие от всех других витаминов, понимается большая группа соединений химически достаточно разнообразных. Однако, в строении этих веществ существует ряд общих черт, обуславливающих, очевидно, сходство биологических эффектов. Это, прежде всего, полифенольный тип строения – наличие скелета, состоящего из одного, двух или больше бензольных колец с гидроксильными группами у некоторых атомов углерода в кольце. Кроме того, проявлению биологической и, в частности, капилляроукрепляющей активности данных веществ, способствует наличие двух гидроксильных групп в бензольном кольце в положении. Что касается термина «витамин Р», то до настоящего времени не представлены строгие доказательства витаминной природы действия растительных фенольных веществ. Для признания какого-либо вещества витамином, следует доказать, с одной стороны, его необходимость для жизнедеятельности организма, а с другой – его присутствие в тканях организма. В примене-

нии к «витамину Р» первое условие соблюдено: необходимость поступления растительных фенолов в животный организм для нормального осуществления его жизненных функций может считаться доказанной. Зато присутствие растительных фенолов в тканях животного организма до сих пор никому доказать не удалось. Т.о., витаминная природа растительных фенолов на организм млекопитающих не доказана. Тем не менее, термин «витамин Р» широко применяется в научной литературе, главным образом отечественной, наряду с терминами «фенолы», «биофлавоноиды» и «полифенолы» [1].

Интерес к фенольным соединениям вообще и к их биологическому действию в частности вызван широким практически всеобщим их распространением в растительном и животном мире, наличием у этого класса веществ достаточно высокой и разнообразной химической, биохимической и физиологической активности. С открытием капилляроукрепляющего действия растительных фенольных соединений начался новый этап изучения биологической активности этой группы веществ. При постановке вопроса о путях и механизмах осуществления капилляроукрепляющего действия растительных фенольных веществ, следует иметь в виду, что понятие «капилляроукрепляющее действие» объединяет два самостоятельных и малосвязанных между собой явления: уменьшение проницаемости капилляров и увеличение их механической прочности, резистентности. Проницаемость капилляров обычно повышается вследствие расхождения клеток эндотелия, повреждения базальной мембраны, изменений структуры и состояния основного вещества соединительной ткани, уменьшения онкотического или повышения гидростатического давления. Резистентность капилляров уменьшается главным образом в связи с изменениями в периваскулярной соединительной ткани. Поэтому изменение проницаемости и резистентности сосудов обычно происходит не одновременно.

Перед рассмотрением механизмов капилляроукрепляющего действия необходимо остановиться на строении капилляров. Морфологически сосудисто-тканевые барьеры представляют собой однослойный эндотелий капилляров, в котором стыки между клетками заполнены ме-

жуточным (основным) веществом. Базальная мембрана, отделяющая эндотелий от подлежащей ткани, состоит из мукополисахаридов основного вещества, включающих наряду с белками гиалуроновую кислоту и др. полисахариды. Этот «футляр» имеет большее отношение к резистентности капилляров, чем к их проницаемости. Еще глубже в ткани лежат периваскулярные волокна. Будучи одним из важных элементов сосудисто-тканевого барьера, основное вещество соединительной ткани, его составная часть – гиалуроновая кислота – непосредственно влияет на проницаемость этого барьера. Наиболее частой причиной деполимеризации основного вещества, снижения его механических и барьерных свойств является активация гиалуронидазы – фермента, осуществляющего гидролиз гиалуроновой кислоты, нарушающего связь этого полисахарида с белками основного вещества и тем самым повышающего проницаемость и, особенно, хрупкость сосудов.

При рассмотрении механизма действия растительных фенолов на прочность стенки кровеносных сосудов следует прежде всего иметь в виду их воздействие на волокнистую периваскулярную соединительную ткань, в частности, на состояние ее коллагеновых волокон. Прочность сосудистой стенки во многом определяется прочностью окружающей соединительной ткани, на которую уплотняющее влияние оказывает присутствие достаточного количества аскорбиновой кислоты. Резистентность сосудистой стенки находится и под гормональным контролем, в частности, зависит от функции гормонов коры надпочечников. Возможно, что капилляроукрепляющий эффект фенольных соединений обусловлен стимулирующим воздействием на формирование коллагена. Во всяком случае, установлена способность некоторых фенолов (галаскорбин, катехины) стимулировать функцию коры надпочечников, ускорять вместе с аскорбиновой кислотой биосинтез коллагена, что обуславливает эффект галаскорбина и др. фенолов при ревматизме и способствует сращиванию костей при переломах. Резистентность капилляров в большой мере зависит от состояния основного вещества соединительной ткани, его структуры и функции.

Повышение сосудистой проницаемости сопровождается такими морфологическими сдвигами, как деструктивные изменения стенок капил-

ляров, артериол, выход белка из кровяного русла в ткани, гистохимические изменения волокон основного вещества и т. п. Способность растительных фенолов уменьшать проницаемость сосудисто-тканевых барьеров и клеточных мембран обусловлена не только ингибированием эндогенной и экзогенной гиалуронидазы. Она представляет собой результирующую нескольких механизмов. В их числе – прямое уплотняющее действие фенолов на клеточные и сосудистые мембраны, на основное вещество соединительной ткани. Нельзя исключить и влияние на проницаемость гипотензивного эффекта биофлавоноидов, снижения при их введении фильтрационного давления в капиллярах в результате замедленного продвижения крови по сосудам. Перечисленные механизмы обусловлены непосредственным действием растительных фенолов на соответствующие структуры и функции организма. Наряду с ними существуют и пути опосредованного влияния фенолов на проницаемость, связанные со стабилизацией или аскорбиновой кислоты, или адреналина. Т.о., реальность не прямых механизмов воздействия фенолов на проницаемость сосудов следует признать, хотя относительная роль отдельных механизмов в суммарном эффекте пока не ясна. Уплотняющее действие растительных фенолов на тканевые и сосудистые мембраны и снижение проницаемости обуславливает их так называемый депонирующий эффект – способность замедлять всасывание совместно введенных и быстро всасывающихся препаратов – адреналина, прокаина, трипсина, антибиотиков и др. [2]. Ряд авторов указывает на то, что одним из механизмов повышения резистентности сосудов артерий и вен под действием веществ флавоноидной структуры является повышение текучести липидов биомембран этих сосудов, что приводит к снижению ломкости сосудов и повышению их гибкости [5].

Соединения, обладающие Р-витаминной активностью, нашли широкое применение в медицине, т.к. повышенная ломкость капилляров возникает не только в определенные периоды года (весна, осень), но при большом количестве заболеваний, таких как дизентерия, скарлатина, орнитоз, ОРВ, брюшной тиф, болезнь Боткина, сыпной тиф, ревматизм, пневмония, геморрагическая лихорадка и др.

Т.о., применение витамина Р показано при следующих заболеваниях:

- 1) заболевания, при которых поражения сосудистой стенки резко выражено: скарлатина, сепсис, сыпной тиф, геморрагическая лихорадка;
- 2) заболевания, которые сопровождаются образованием эрозий и язв в них: дизентерия, брюшной тиф;
- 3) терапевтические заболевания: ревматизм, пневмония, гипертоническая болезнь, гломерулонефрит;
- 4) хирургические заболевания: перитонит, ожоги;
- 5) заболевания глаз: кровоизлияния в сетчатку;
- 6) кожные болезни: дерматиты, экзема, крапивница [10].

Флавоноиды, как одни из представителей соединений с Р-витаминной активностью, обладают способностью совместно с аскорбиновой кислотой уменьшать проницаемость и ломкость капилляров. Флавоноиды участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, угнетают активность гиалуронидазы, обладают антиоксидантными свойствами [7], тормозят окисление и превращение адреналина, угнетают моторику пищеварительного тракта, оказывают противовоспалительное, антигистаминное, противоязвенное действие. Вследствие этого, флавоноидные соединения применяются при гипо- и авитаминозе по витамину Р, геморрагическом диатезе, кровоизлиянии в сетчатку глаза, капилляротоксикозе, септическом эндокардите, ревматизме, гломерулонефрите, гипертонической болезни, сахарном диабете, хроническом заболевании верхних дыхательных путей, арахноидите, осложнениях, связанных с применением антикоагулянтов, салицилатов [3]. Известно анальгезирующее действие флавоноидов [4].

Рутин – как основной представитель соединений с Р-витаминной активностью флавоноидной природы – показан при варикозном расширении вен, поверхностных тромбофлебитах, хронической венозной недостаточности, геморрое, постромбическом синдроме, ретинопатиях (диабетической, гипертонической, атеросклеротической), лимфостазе, трофических нарушениях после лучевой терапии, болях и отечности при травмах [13]. Агликон рутина – кверцетин – обладает достаточно выраженными антиоксидантными и антилипидогенными свойствами, позволяющими использовать его как высокоэффективное фармакотерапевтическое средство при различных патологических состояниях, сопро-

вождающихся активацией процессов перекисного окисления липидов и накоплением в организме лейкотриенов [8].

Кроме того, кверцетин оказывает влияние на реологические свойства крови, в частности, на вязкость крови [11], патологические изменения которых играют значительную роль в развитии таких заболеваний как ишемический инсульт, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь. Так, кверцетин в концентрации  $10^{-7}$  г/мл ограничивает в эксперименте на животных повышение вязкости крови и предотвращает усиление агрегационной способности эритроцитов [12]. Как было сказано выше, соединения с Р-витаминной активностью обладают различным механизмом действия. Но основным считается их ингибирующее влияние на фермент гиалуронидазу, который нарушает синтез коллагена. Последние литературные данные [6] указывают, что опухолевые клетки для своего роста выделяют в межклеточное пространство фермент гиалуронидазу, который разрыхляет окружающие ткани. Ускорив синтез коллагена, организм мог бы противодействовать этому, локализовать опухоль, а может быть «задушить» ее в коллагеновых сетях. Помочь организму в данном противодействии опухоли, возможно, могли бы соединения с Р-витаминной активностью.

Большое внимание уделено изучению роли витамина Р (рутин) и др. флавоновых гликозидов на состояние жизненных функций организма в условиях гипоксии. Считают, что антигипоксическое действие флавоноидов связано с их антиоксидантными свойствами, что реализуется стабилизацией липидного матрикса мембран и обновлением функциональной активности клеток. Антигипоксическая активность флавонового препарата леспеплана обусловлена его участием в переносе электронов между флавопротеидами и системой цитохромов митохондриальных мембран. Особая роль отводится антилипидогенным свойствам кверцетина, что позволяет в условиях гипоксии снижать содержание в тканях высокоагрессивных эндогенных прогипоксантов – лейкотриенов [9]. Анализ развития фармакологии сердечно – сосудистых лекарственных средств свидетельствует о том, что ряд ее направлений (например, венотропные лекарственные средства) систематически отстает от общих темпов прогресса данной области лекар-

ствования в целом. Ниже приведена одна из классификаций венотропных средств, отражающая механизм действия фенольных соединений и их место среди данной группы лекарственных препаратов [14].

### КЛАССИФИКАЦИЯ ВЕНОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Средства, преимущественно оказывающие влияние на гладкую мускулатуру стенки вен:

1.1. веностриктеры:

а) нативные и восстановленные алкалоиды спорыньи, их метаболиты и производные:

- ◆ дигидроэрговалин;
- ◆ дигидроэрготамин;
- ◆ дигидроэргостин;
- ◆ 8'-гидроксидигидроэрготамин;
- ◆ амид дигидролизергиновой кислоты;
- ◆ алкалоиды группы дигидроэрготоксина.

б) симпатомиметики:

- ◆ d, l – N – этилнорфенилэфрин;
- ◆ этилэфрин;
- ◆ эффонтил;
- ◆ эффортил;
- ◆ этил-адрианол;
- ◆ фетанол;
- ◆ гутрон.

в) препараты растительного происхождения:

- ◆ дикорастущая европейская иглица шиповатая;
- ◆ виргинский орех.

1.2. Венодилататоры:

а) нитраты:

- ◆ нитроглицерин и др.

б) производные сиднонимина:

- ◆ молсидомин

в) симпатолитики :

- ◆ октадин

г)  $\alpha_1$  – адреноблокаторы

- ◆ празозин

2. Венотропные средства, преимущественно оказывающие влияние на функцию обмена жидкости (снижают сосудистую проницаемость):

1.1. Экстракты семян конского каштана:

- ◆ эсцин;
- ◆ эскулин;
- ◆ фраксин.

1.2. Вещества с Р-витаминной активностью:

- ◆ гидроксипропарутозид;

1.3. Производные глюкофуранозида:

- ◆ трибенозид;

- ◆ гливенол.

Таким образом, широкий спектр фармако-терапевтического действия соединений с Р-витаминной активностью позволяет считать их перспективными лекарственными препаратами в комплексной терапии различных заболеваний, что обуславливает необходимость поиска природных растительных объектов с Р-витаминной активностью.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В.А. «Биологическое действие растительных фенольных соединений». – Киев: «Наукова думка», 1976. – 140с.
2. Барабой В.А. «Растительные фенолы и здоровье человека», Наука, М., 1984, 156 с.
3. Видадь, 2001, Изд. «АстроФармСервис». – С. 319.
4. Васильченко Е.А., «Анальгезирующее действие флавоноидов *Rhadodendra luteum sweet*». – Растительные ресурсы. – Т. XXII, вып 1, 1986. – С.12 – 17.
5. Иванов Л.В., Хаджай Я.И., Кошелева Л.П. «Сродство к биомембранам и некоторые особенности фармакокинетики соединений флавоноидной природы». – Химико-фармацевтический журнал. – 1992. -№ 2. – С.20-22.
6. Клещенко Е.О. «Аскорбинка по Полингу: вопрос решен или забыт?» – Аптека. – 2001. – №1. – С. 5-8.
7. Кухта В.К. «Влияние некоторых биофлавоноидов на неферментативную антиоксидантную защиту организма», Здоровоохранение Белоруссии. – 1992. – №2. – С. 47 – 49.
8. Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В. «Влияние кверцетина на метаболические процессы при сочетанном воздействии на организм гипоксии и гипертермии». – Эксперим. и клин. фармакология. –. 1993. – Т. 56. – №1. – С.44 – 47.
9. Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В. «Антигипоксиканты: состояние и перспективы». – Эксперим. и клин. фармакология. – 1998. – № 4. – С. 72-80.
10. Материалы симпозиума по биофлавоноидам., М., 1964. Государственный научно-исследовательский институт витаминологии.
11. Плотников М.Б., Алиев О.И., Маслов М.Ю., Васильев А.С., Березовская Т.П. «Экдисте-

роид и флавоноидсодержащие средства – эффективные корректоры синдрома повышенной вязкости крови». – 5-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», М., 21-25 апр., 1998: Тез. Докл. – М., 1998. – С.396.

12. Плотников М.Б., Колтунов А.А., Алиев О.И. « Методы отбора лекарственных веществ, влияющих на реологические свойства крови in vitro». – Эксперим. и клин. фармакология. – 1996. – Т.59 -№6. – С. 54 – 55.
13. Регистр лекарственных средств в России, Энциклопедия лекарств, 2001. Изд. 8. – С. 771.
14. Шашков В.С., Модин А.Ю., Шашков А.В. « Вопросы экспериментальной и клинической фармакологии венотропных лекарственных средств». – Эксперим. и клин. фармакология. – 1998. – №3. – С. 3-9.

М.М. Коноплева, К.В. Гегечкори,  
О.М. Клепишкая

## СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПЛОДОВ ЗЕМЛЯНИКИ ЛЕСНОЙ

Витебский государственный  
медицинский университет

### ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших задач нашего времени является максимальное повышение качества лекарственного растительного сырья, которое в значительной степени определяет эффективность лечения. Большая роль в этом принадлежит нормативной документации (НД), которая должна постоянно совершенствоваться и своевременно пересматриваться с учетом потребностей здравоохранения.

Объектом наших исследований явилась земляника лесная, качество плодов которой оценивается ОСТом 4388 от 31.12.1932 г. ОСТ является стандартом на зрелые высушенные плоды дикорастущего многолетнего растения земляники лесной. Он включает следующие нормативы качества сырья: вид, размер, цвет, запах, вкус, влажность, допустимые примеси, упаковка, маркировка, правила приемки. Эти показатели недостаточ-

### РЕЗЮМЕ

А.С. Бовкун

#### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОЕДИНЕНИЙ С Р-ВИТАМИННОЙ АКТИВНОСТЬЮ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

В статье представлена общая характеристика и свойства соединений с Р-витаминной активностью, механизмы их биологического действия и применение в медицинской практике.

### SUMMARY

A.S. Bovcun

#### COMMON CHARACTERISTIC OF SUBSTANCES WITH P-VITAMIN ACTIVITY AND THEIR USING IN MEDICINE

This article deals with substances with P-vitamin activity, their common characteristic and properties, the mechanisms of their biological action and their using in medicine.

ны для определения качества сырья, так как нет метода количественного определения действующих веществ или содержания экстрактивных веществ, нет раздела микроскопии, отсутствуют такие показатели качества, как содержание золы общей и золы нерастворимой в 10% хлористоводородной кислоты, а также других показателей товароведческого анализа.

Целью работы явилось определение показателя содержания экстрактивных веществ, проведение товароведческого анализа плодов земляники лесной различных областей Беларуси.

Земляника лесная – *FRAGARIA VESCA L.* (от лат. *fraga* – плод земляники, *fragare* – благоухать; *vescus, a, um* – съедобный; от *vescor* – питаться). Многолетнее травянистое растение из семейства розоцветных (*Rosaceae*) высотой до 20 см. Листья прикорневые, тройчатые, длинночерешковые. Цветки пятичленные, обоеполые, белые, собраны в рыхлые щитковидные соцветия. Плод – многоорешек [5].

В качестве лекарственного сырья используются листья земляники – *Folia Fragariae* и плоды земляники лесной – *Fructus Fragariae*. Их собирают вполне зрелыми, сушат, подвяливая на воздухе, или 4-5 ч в сушилках при 25-30°C, затем досушивают при 45-65°C, рассыпав тонким слоем на ситах или решетках [4].